

氏 名	竹内 潤
学 位 の 種 類	博士 ( 医学 )
学 位 記 番 号	第 5840 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Clinical Features of Pittsburgh Compound-B-Negative Dementia (PiB 陰性認知症の臨床的特徴)
論文審査委員	主 査 三木 隆己 教授      副 査 稲葉 雅章 教授 副 査 井上 幸紀 教授

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

アルツハイマー病(AD)の主要な病理所見はアミロイドベータ(A $\beta$ )蛋白が主体の老人斑とリン酸化タウ主体の神経原線維変化である。Pittsburgh Compound-B(PiB)は、このうちのアミロイドに結合することから、PET 検査にて AD の脳内アミロイド集積を画像化し、更に半定量的評価を可能にした化合物で、現在世界で最も臨床応用が進んでいる。我々は神経心理検査や MRI などの一般的な画像検査にて AD と診断された患者の中に、PiB-PET で陰性となる症例(PiB 陰性認知症)が 2 割程度存在し、それらの患者では髄液バイオマーカーが PiB-PET 陽性症例とは明らかに異なることを報告している。その背景病理としてレビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、嗜銀顆粒性認知症(AGD)や神経原線維優位型認知症(NFTD)などの疾患が考えられ、また AD そのものも含まれる可能性も考えられる。本研究はそれら PiB 陰性認知症の臨床的特徴を解析すべく、種々の神経放射線学的検査を行い検討した。

### 【対象】

臨床的に AD と診断された 64 症例のうち、PiB-PET が陰性であったのは 14 症例。そのうちの 11 例を解析の対象とし、髄液バイオマーカー、MRI、FDG-PET、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィー、Voxel based morphometry (VBM)を行った。

### 【結果】

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィーでは早期像・後期像ともに、PiB 陰性認知症群は健常者とはほぼ変わらず、DLB 群に比較して有意に高い分布であり、DLB を積極的に疑わせる症例は認めなかった。髄液バイオマーカー、MRI、FDG-PET からは、11 例中 3 例で AGD が疑われ、3 例で FTLD、1 例で NFTD が、2 例で PiB に染まらない AD が疑われた。VBM では健常者と比較し、PiB 陽性 AD 群では両側海馬に有意な萎縮を認めたが、PiB 陰性認知症群は左側楔前部に有意な萎縮を認め、AD とは異なる病態生理が存在することが示唆された。

### 【結論】

PiB 陰性認知症には DLB が含まれる可能性は非常に低く、FTLD、AGD、NFTD などの tauopathy が含まれている可能性が高いことが考えられる。AD とは病理背景を異にする、これら PiB 陰性認知症の存在を理解することにより、AD の臨床診断の精度がさらに向上することが期待される。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経心理検査や MRI などの一般的な画像検査にて、臨床的にアルツハイマー病(AD)と診断された 64 症例の患者を対象に、AD の主要病理変化であるアミロイド $\beta$ 蛋白の蓄積の有無をアミロイド PET 検査(PiB PET)にて評価した。PiB -PET で陰性となる症例が 22%(14 症例)存在した。

この PiB-PET が陰性であった症例の中の 11 症例の特徴を、髄液バイオマーカー、MRI、FDG-PET、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィー、Voxel based morphometry (VBM)などの、最先端検査を利用して臨床的な特徴を検討した。

その結果、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィーでは早期像・後期像ともに、PiB 陰性認知症群は健常者

と変わらず、レビー小体型認知症よりも有意に高い分布を示し、レビー小体型認知症を疑わせる症例は認めなかった。髄液バイオマーカーMRI、FDG-PET からは、11 例中 3 例が嗜銀顆粒性認知症、3 例が前頭側頭葉変性症、1 例が神経原線維優位型認知症・2 例で PiB-PET 陰性 AD と考えられた。VBM では健常者と比較し、PiB 陽性 AD 群では両側海馬に有意な萎縮を認めたが、PiB 陰性認知症群は左側撰前部に有意な萎縮を認め、AD とは異なる病態・病理変化が存在することが示唆された。

これらの結果から、PiB-PET 陰性認知症は、①脳内アミロイドβ蛋白の集積の有無のみならず、髄液所見や脳萎縮部位が異なり、アルツハイマー病とは異なった疾患・病態がある。②臨床検査的には、PiB 陰性認知症にはレビー小体型認知症が含まれる可能性はないこと、③前頭側頭葉変性症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維優位型認知症などの tauopathy が含まれている可能性があることが明らかになった。

以上より、本研究は臨床的にアルツハイマー病と診断されている患者のなかに・アミロイドペットにてアミロイドβ蓄積の認められない患者が存在することを明らかにし、その臨床的特徴を<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィー、髄液生化学検査、MRI 検査などから、嗜銀顆粒性認知症、前頭側頭葉変性症、神経原線維優位型認知症の臨床的特徴を持つ症例の存在を示し、逆に、レビー小体型認知症症例は存在しないことを明らかにした。

本研究は、アルツハイマー病の精度の高い鑑別診断に役立つものと思われ・博士(医学)の学位を授与されるに値すると判定した。